

Aus der Hautklinik der Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Keining

Polyposis intestinalis
Das Peutz'sche Syndrom

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Mainz

Nicolas Lastovides
Thessaloniki
Griechenland

1959

Aus der Hautklinik der Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Keining

Polyposis intestinalis
Das Peutz'sche Syndrom

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Mainz

Nicolas Lastovides

Thessaloniki
Griechenland

1959

Referent: Priv.-Doz. Dr. Braun-Falco
Korreferent: Professor Dr. Keining
Dekan: Professor Leicher

Datum des Diplom: 29. Juli 1959



Polyposis intestinalis

Das Peutz'sche Syndrom

Das Peutz-Syndrom ist ein zwar seltenes, doch in mancher Hinsicht bemerkenswertes Krankheitsbild. Seine charakteristische Zusammensetzung aus äußerlich sofort erkennbaren eigenartigen Pigmentanomalien und den häufig zunächst okkulten Darmveränderungen erlaubt, wie dies bei nur sehr wenigen Krankheitsbildern der Fall ist, aus der reinen Betrachtung des Gesichts spontan und fast mit Sicherheit auf ein bestimmtes pathologisches Geschehen im Verdauungstrakt zu schließen, das früher oder später zu schweren Komplikationen zu führen pflegt.

Die Kombination einer eigenartigen Melaninfleckenbildung mit ausgedehnter Polyposis ist nach G. F. Klostermann (6) erstmals 1921 von Peutz beschrieben, in der Folgezeit aber wenig beobachtet worden. Touraine und Couder (1945/46) und später Jeghers, Mc. Kusick und Katz (1949) haben dann durch Hinzufügung eigener Fälle und Sichtung der Literatur die Aufmerksamkeit der französischen und anglo-amerikanischen Medizin nachhaltiger auf dieses interessante Syndrom gelenkt. Durch kasuistische Mitteilungen ist die Zahl der bekannt gewordenen Beobachtungen mit dem gesicherten vollen Syndrom auf rund 60 Fälle angewachsen.

Beobachten wir zunächst das erste Kardinalsymptom: Die Pigmentflecken. Die äußere Pigmentierung hat blaue, schwarze oder dunkelbraune Pigmentnävi, die flach und punktförmig

bis kleinfleckig sind. Sie treten vorwiegend zirkumoral an Lippen, Nase und Mundschleimhaut, an den Unterarmen oder Fingern sowie gelegentlich an anderen Schleimhäuten auf. Bei der Pigmentanomalie des Peutz-Jeghers'schen Syndroms - Richterich (1) - handelt es sich um kleinere (0,5 - 2 mm Durchmesser) und größere (5 - 10 mm Durchmesser), unregelmäßige Flecken mit bräunlich bis bläulich gestippeltem Aussehen. Die Flecken auf den Lippen sind meist klein und fein, diejenigen auf der oralen Mucosa gröber. Die Veränderungen im Gesicht haben die Größe von Epheliden. Wie aus dieser Beschreibung hervorgeht, variiert das Aussehen der Pigmentflecken beträchtlich. Typischer noch als das Aussehen ist die Lokalisation derselben. In allen Fällen konnten diese bisher auf den Lippen nachgewiesen werden, sowohl äußerlich als auch auf der oralen Mucosa. Etwa zwei Drittel der Patienten - Richterich (1) - haben sommersprossenähnliche Flecken um die Augen, an den Nasolabialfalten, seltener auf der Nase und gegen die Wangen hin. Über die Hälfte der Patienten zeigen ähnliche Flecken an Händen sowie Füßen, meist interdigital, aber auch auf der Volar- oder Dorsalseite. Im Munde läßt sich eine Pigmentierung der Lippenmucosa der buccalen Mucosa, der Gingiva und besonders auch des Gaumens finden.

Peutz (2) beobachtete auch eine Pigmentierung der Blasen-schleimhaut. Eine Beobachtung, die seither nicht mehr gemacht wurde.

Die Pigmentierungen sind nicht auffällig und müssen gesucht werden. In mindestens drei Fällen war die Pigmentierung bereits bei der Geburt vorhanden (3, 4); in den meisten wurde sie in der frühen Kindheit zum erstenmal beobachtet. Bei Persistieren ins Erwachsenenalter werden sie oft schlecht erkennbar. Eine Reihe weiterer zum Teil farbiger Abbildungen veröffentlichte Jeghers (3). Histologisch

sind die pigmentierten Stellen recht unauffällig, handelt es sich doch einfach um eine vermehrte Ablagerung von Melanin an den üblichen Lokalisationen (5).

Die Frage, ob die Pigmentanomalie auch allein ohne das gleichzeitige Vorliegen von Polypen auftreten kann, ist wahrscheinlich zu bejahen. Jeghers (3) beschrieb eine Patientin mit typischer Pigmentierung, bei der anlässlich einer Autopsie keine Polypen nachweisbar waren. Wir sahen einen 14-jährigen Knaben mit der typischen Pigmentierung der Lippen und des harten Gaumens, bei dem eine Durchuntersuchung des Magendarmtraktes negativ ausfiel. Ein weiterer solcher Fall bei einem 25-jährigen Soldaten mit typischer Pigmentierung und völlig normalem Befund im Gastrointestinaltrakt wurde bei einer dermatologischen Konferenz am Massachusetts General Hospital (1955) vorgestellt.

Beobachtung nach Klostermann (6): Eine 12-jährige Patientin, die nach einer späteren Familienuntersuchung einer weitverzweigten Sippe mit bisher vierzehn ermittelten Trägern des Syndroms beziehungsweise seiner monosymptomatischen Formen entstammt. Die Haut des Kindes zeigt in wechselnder Dichte eine Aussaat im Hautniveau gelegener Pigmentflecken, deren Größenordnung von weniger als 1 mm Durchmesser bis zum Umfang eines Hanfkornes schwankt. Es besteht eine Wechselbeziehung zwischen der Dichte der Anordnung und der Größe der Pigmentflecke insofern, als Partien dichtester Ansammlung der Effloreszenzen im allgemeinen auch die größten Herde zeigen. Die Farbe der Flecke ist braun, tiefbraun oder fast schwarz. Ihre Form erscheint bei den größeren Herdchen im ganzen zwar vielfach rund oder oval, doch zeigt die genauere Betrachtung, daß ihre Begrenzung unregelmäßig zackig ist, gelegentlich wie ausgefranst erscheint. Kleinere Herdchen können dadurch angedeutet sternförmige, kommaartige, spitzeartige Konturen

annehmen. Die Verteilung der Effloreszenzen zeigt ein deutliches System. Zwar sind mit Ausnahme der Kopfhaut und Fußsohlen kaum irgendwelche Körperteile völlig verschont, doch große Anteile der Haut nur in lichtester Anordnung mit minimalen Herdchen besetzt, so daß sie dem oberflächlichen Betrachter, auch der kleinen Patientin selbst und ihren Angehörigen als unbeteiligte Patienten imponieren. Solche relativ freien Hautbezirke sind der Stamm und Teile der Extremitäten zwischen den Gelenken, besonders auf der Beugeseite. Andererseits haben sich die folgenden Abschnitte durch eine besonders starke Entwicklung der Effloreszenzen heraus. Gesicht, Hals und Nacken, Streckseiten der Fingergelenke, Gegend der Malleolen. Einzelne größere sehr dunkle Flecken finden sich auch an den Zehenstreckseiten, in der Vola manus, an den großen Labien. Im Gesicht ist eine dichte Lagerung, auf dem Nasenrücken, um den Mund, um die Nasenlöcher mit Übergreifen auf den Nasenvorhof und um die Augen, besonders auf den Oberlidern, auffällig. Am wenigsten sind die seitlichen Gesichtspartien befallen. Einzelne Flecken sich jedoch auch an den Ohrmuscheln finden, ausgeprägter ist die Stirn befallen. Die perioralen Herde haben sich besonders auffällig an den Mundwinkeln, auch sehr dicht auf der Oberlippe und zwar vornehmlich an der Grenze vom Lippenrot zur Haut, gebildet. Sie zeigen eine angedeutete radiäre Gesamtanordnung. Bemerkenswert ist der dichte Befall des Lippenrots und der Schleimhautseite der Lippen, oben mehr als unten, sowie der Wangenschleimhaut. Es finden sich noch Flecke besonders retroangulär, sie setzen sich von dort vornehmlich in Höhe der Zahnschlußleiste nach hinten fort. Die linke Wangenschleimhaut ist ausgedehnter als die rechte befallen. Die Schleimhautflecke der Mundhöhle sind durchschnittlich größer als die Hautflecke. Sie erreichen Linsengröße, erscheinen stellenweise durch Zusammenfließen noch größer. Ihre Konturen sind rundlicher und glatter als

die Hautflecke. Sie sind besonders dunkel. Die Hautfarbe des Kindes ist von einer mittleren Tönung. Sonnenwirkung soll ohne wesentliche Entzündung zur raschen Bräunung führen. Die Augen sind graublau mit einem ausgeprägten braunen Saum um die Pupille. Die Haarfarbe ist mittelblond.

Die Pigmentanomalie wurde von der Mutter zuerst mit zwei bis drei Jahren zunächst ausschließlich auf dem Lippenrot bemerkt. Erst später sind in jahrelanger Entwicklung die Hauteffloreszenzen hinzugetreten, deren Ausbreitung in den letzten Monaten besonders exzessiv gewesen ist und noch anhält. Über den Zeitpunkt des Auftretens der Veränderungen in der Mundhöhle können keine genauen Angaben gemacht werden. Sie bestehen schon lange. Unsere Patientin zeigt die Pigmentanomalie des Syndroms in einer vollkommenen Ausprägung, wie sie nur bei wenigen der veröffentlichten Beobachtungen angetroffen wird; eine kleinfleckige, ausgesprochen dunkle Pigmentierung der Haut und Schleimhaut besonderer Anordnung, die neben der Mundhöhle vornehmlich die Haut des Gesichts, aber auch der Extremitäten befällt und dabei an den Extremitäten eine Prädisposition für die Gelenkstreckseiten erkennen läßt. Im Gesicht sind neben dem Nasenrücken und den angrenzenden Wangenpartien besonders die Umgebung des Mundes und der Augen, oft deutlich auch der Naseneingang, von der Pigmentanomalie betroffen. Die Haut ist bei dem Syndrom offenbar in wechselnder Stärke befallen. Weitere Abwandlungen können Folge der gelegentlich beobachteten Rückbildung der Effloreszenzen mit zunehmendem Alter sein. Der Hautbefall kann sich auf einige wenige periorale Melaninflecken beschränken, die im höheren Alter zusätzlich abblassen, ein wenig charakteristisches Aussehen zeigen oder auch völlig fehlen können. Kennzeichnender sind daher die zeitlebens bestehen bleibenden Schleimhautflecke, welche neben dem Lippenrot die dentalen Lippenflächen, die Wangenschleimhaut, das Zahnfleisch und den Gaumen

sowie die seitlichen Zungenpartien in abfallender Häufigkeit einnehmen können. Mehrfach ist beobachtet worden, daß die in frühester Kindheit auftretenden Schleimhautveränderungen denen der Haut vorgingen. Wenngleich die Effloreszenzen der Haut in ihrem Entwicklungslauf und ihrer Lokalisation Gemeinsamkeiten mit Epheliden aufweisen, sind sie doch diesen nicht ohne weiteres gleichzuordnen, wenn auch zuzugeben ist, daß die Abtrennung im Einzelfall und am einzelnen Fleck Schwierigkeiten bereiten kann. Gewöhnliche Epheliden, die gelegentlich ebenfalls die Umgebung der Gesichtsöffnungen und das Lippenrot einbeziehen können - Siemens (7) hat für alle so lokalisierten flachen Pigmentflecken die Bezeichnung "intra-regionäre inverse Epheliden" geprägt - bieten offenbar auch bei dieser besonderen Lokalisation keinen Anhalt für das Vorliegen einer Polyposis. Graduelle, in ihrer Gesamtheit abgrenzende Merkmale gegen die Epheliden sind die dunklere Farbe, das offenbar frühere Auftreten, die Unabhängigkeit von der Lichteinwirkung und nach unserer Erfahrung eine häufig spitzenartige oder komma- bis keilförmige Gestalt der kleineren Haut- und Lippenrotflecke sowie deren Neigung zur radiären Anordnung in der Perioralgegend. Auffällig ist die Systematisierung der Pigmentflecke an den Extremitäten (Gelenkstreckseiten). Sie kommt auch in den um die Gesichtsöffnungen gelegenen Hautpartien zum Ausdruck, wenn man die Bedingungen der Entwicklungsgeschichte dieser Region berücksichtigt. Diese Besonderheit ist nicht ohne Interesse für die Diskussion der Pathogenese des Syndroms, welche nicht nur für die Pigmentanomalie, sondern auch für die Polyposis in einer erbbedingten neurogenen Hyperinduktion gesucht werden könnte. Die Erörterung dieses Fragenkomplexes soll einer ausführlichen Publikation vorbehalten bleiben.

Nach Hafter (9) unterscheiden sich die Pigmentierungen von Epheliden durch ihre auf Lippen und Mundschleimhaut beschränkte Lokalisation, wobei aber auch melanotische Flecken an Fin-

gern und Zehen vorkommen. Sie sind auch nicht generalisiert oder besonders auf die Hautfalten beschränkt wie beim Morbus Addison. Immer bestehen sie seit der Geburt oder frühesten Kindheit, haben aber die Tendenz, an Zahl und Ausdehnung zuzunehmen. Mit einer einzigen Ausnahme (Troxell (5)) fand sich das Syndrom bei brünetten, dunkelhaarigen Individuen.

Brewer (11) beschreibt die Pigmentationen in ihrem Aussehen etwa wie folgt: Die Pigmentierung ist an der Schleimhaut der Lippen, Wangen, Zahnfleisch und Gaumen lokalisiert. An der Schleimhaut sind gewöhnlich die Flecken klein. Die Pigmentflecken haben eine dunkelbraune oder schwarze Farbe am Äußeren der Lippen, in der Region der äußeren Nasenseiten, um die Augen, an den Fingern und Zehen. Diese Flecken sind dunkler als Sommersprossen, haben eine verschiedene Verteilung und können schon nach der Geburt vorhanden sein.

Nach Richterich-Van Baerle (1) besteht die typische Pigmentierung aus kleinen flachen Melaninflecken, ähnlich den Sommersprossen, aber ohne dieselbe Verteilung. Sie erscheinen an den Lippen, besonders an der unteren, auf der Haut der Nase, periodisch an den Fingern und den Zehen. Sie sind auch an der Mundschleimhaut beobachtet worden, an dem Gaumen, auf der Zunge, an dem Zahnfleisch und gelegentlich an der genitalen und rektalen Schleimhaut.

Die gleiche Art von Pigmentierungen im Gesicht wurde in mehreren Familien beobachtet und wurde von Touraine (10) und Couder studiert.

Stellenweise ist das Pigment auch in die obersten Bindegewebslagen abgestopft und findet sich dort in Melanophoren; wie beim beobachteten Fall 2 der Universitätshautklinik Mainz (Fall 2: Frau K. W.).

Leider wurde in den meisten Fällen der Darmtrakt nicht untersucht, so daß wir nicht wissen, ob diese Pigmentierung allein aus einer erblichen Veranlagung kommt. Jeghers (3) in seiner großen Erfahrung hat nur einen Fall von der typischen Pigmentierung ohne einen Zusammenhang mit der Polyposis intestinalis gesehen.

Das zweite charakteristische Merkmal des Peutz-Jeghers'schen Syndroms ist die intestinale Polyposis.

Mit Ausnahme eines einzigen Falles wurden bei allen Patienten, die Richterich (1) beobachtete, Polypen des Dünndarms nachgewiesen. In den meisten Fällen sind die Polypen im Ileum oder Jejunum lokalisiert. Doch fanden sie sich des öfteren auch im Duodenum. Das Vorkommen im Dünndarm muß daher als *Conditio sine qua non* für die Diagnose Peutz-Jeghers'sches Syndrom gelten. Bei etwa der Hälfte aller sorgfältig untersuchten Fälle ließen sich im Magen Polypen finden und bei einem Drittel sind der Dickdarm und das Rectum mitbetroffen. In mindestens zwei Fällen wurden selbst in der Appendix Adenome beobachtet, eine sonst sehr seltene Lokalisation. Peutz (2) hat das Vorkommen von Polypen in der Nase sowie in der Blase beschrieben, doch sind diese Befunde seither nicht mehr erhoben worden. Die Ausdehnung der Polyposis kann den ganzen Intestinaltrakt betreffen und in einzelnen Abschnitten können die Polypen so dicht liegen, daß die Mucosa kaum mehr sichtbar ist. In einem Fall gruppierten sich im Colon nicht weniger als 30 Polypen, die Mehrzahl davon von Nußgröße auf 80 cm Colonschleimhaut. Die Polypen sind häufig gestielt und traubenförmig und können die Größe eines Apfels erreichen. Einzelne Fälle sind erwähnt bei denen hierzu im Gegensatz nur ein einzelner Polyp gefunden wurde. Bei drei autoptischen Berichten von Jeghers, Mc. Kusick und Katz (3) wird die Verteilung der Polypen wie folgt angegeben:

Fall 22: Drei Polypen im Magen, Duodenum negativ, Dünndarm etwa alle 50 cm ein gestielter Polyp, in Sigmoid ein Polyp.

Fall 17: Zahlreiche polypoide Rugae im Magen, viele Polypen im ganzen Dünndarbbereich sowie vereinzelt im Rectum.

Fall 16: Ein Polyp im Magen, zehn gestielte Polypen im Duodenum, einer im Jejunum, acht im Ileum und mehrere im Rektum.

Pathologisch-anatomisch können die Polypen beim Peutz-Jeghers'schen Syndrom in keiner Weise von denjenigen bei der Polyposis coli unterschieden werden. Wie dort finden sich auch hier häufig trauben- oder maubbeerförmige Konglomerate. Maligne Entartung ist nicht selten und bisher in etwa 10 % aller Fälle nachgewiesen worden. Zieht man jedoch auch die anamnestisch wahrscheinlichen in Betracht, so steigt diese Zahl auf über die Hälfte aller Fälle, was bei der Ähnlichkeit der Krankheit mit der Polyposis coli (Crippes (12)) zu erwarten ist.

Eine Statistik über den Sitz der Polypen bei 75 Fällen von Peutz-Jeghers-schen Syndrom (nach Bartholomew und Mitarbeiter (45)):

Sitz	Fälle
Jejunum	54
Ileum	43
Dünndarm	7
(kein genauer Sitz angegeben)	
Kolon	26
Rectum	22
Magen	17
Duodenum	8
Appendix	3

Die klinischen Symptome der Dünndarmpolypen pflegen beim

Peutz-Jeghers-Syndrom meist schon im 2. und 3. Lebensjahrzehnt aufzutreten.

Nach Klostermann (6). Die überwiegende Mehrzahl der Fälle der Literatur ist indessen durch eine früh (1. - 3. Lebensjahrzehnt) einsetzende, meist alarmierende Darmsymptomatologie mit Blutungen oder allen Erscheinungen rekurrierender Invagination gekennzeichnet, die durch Polypen des gesamten Intestinaltraktes vom Magen bis zum Rectum ausgelöst wird. Die unterschiedlich großen, gestielten oder sessilen Geschwülste wurden fast stets multipel oft in großer Zahl mit einer für Polypen äußerst ungewöhnlichen Häufung im Dünndarm und mit besonderer Prädisposition des Jejunum angetroffen. Peutz (2) beschreibt auch Nasenpolypen und einen Blasenpolypen.

Haftler (9) befaßte sich mit Zielaufnahmen des Magens einer 22-jährigen Studentin. Der Magen ist angefüllt mit 30 kirsch kern- bis wallnußgroßen rundlichen und ovalen Füllungsdefekten. Dieser Befund kommt nur auf Zielaufnahmen. Im Stehen und Bauchlage sind die Füllungsdefekte kaum zu erkennen. Auf der Aufnahme im Stehen mit geringer Füllung und Kompression sind sie als fischschuppenartige Gebilde dargestellt. Durch Prallfüllung werden sie zugedeckt, aber auch unter stärkerer Kompression sind sie nicht mehr zu sehen. Radioskopisch erkennt man ihre Beweglichkeit, besonders kann der wallnußgroße Knoten aus der Magenmitte bis die Fornix verschoben werden. Die Aufnahmen stammen von verschiedenen Tagen. Es handelt sich somit sicher nicht um Fremdkörper, sondern um multiple weiche, zum Teil gestielte Schleimhautpolypen des Magens. Die Polyposis ist aber nicht nur auf den Magen beschränkt. Die Rektosigmoidoskopie ergibt in einer Tiefe von 8 - 18 cm vier kirschgroße, weiche, stark gelappte, gestielte Polypen des Rectums, von denen zwei schon wiederholt im An-

schluß an Defäkationsakt durch den Anus prolabierte werden und in einer solchen Situation auch abgetragen werden konnten. Die beiden anderen wurden endoskopisch mit der Diathermieschlinge entfernt. Bei 8 cm fanden sich an der Vorderwand zwei hirsekorngroße, warzenartige Polypen, die nicht entfernt wurden.

Histologisch zeigen diese Rectum-Polypen einen bindegewebigen Stiel, von welchem zarte Stromapapillen entspringen, denen polypöse, oberflächlich feinpapilläre Schleimhaut aufsitzt. Das Oberflächenepithel ist hochzylindrisch, vom Typus der Becherzellen, einschichtig und regelmäßig. Überall ist es gut von der Basalmembran abgesetzt, die kleinen Kerne sind alle gleichförmig und stehen basal. Teilweise finden sich auch im Innern der polypösen Gebilde kleine Anhäufungen von Drüsenschläuchen, die ebenfalls von hellem, schleimbildendem Epithel ausgekleidet werden. Im Stroma der Schleimhaut kleine Häufchen von Lymphozyten, im Stroma der Kuppen teilweise Plasmazellinfiltrate. Diagnose: Schleimhautpolypen des Rectums. Röntgenologisch sind diese Rectumpolypen durch Kontrasteinlauf und Entleerungsbild nicht darzustellen. Im Colon transversum ist ein inkonstanter kirschkerngroßer Füllungsdefekt zu erkennen, der möglicherweise durch einen Polypen verursacht ist. Auch im Dünndarm sind röntgenologisch keine Polypen nachweisbar.

Brewer (11) schrieb über die Polyposis, daß die Patienten mit dem Peutz-Jeghers'schem Syndrom multiple Polypen im Magen, im Dünndarm und Dickdarm haben. Die Krankheit ist vererbbar und viele Mitglieder einer Familie können befallen sein. Die Symptome sind intermittierend. Sie bestehen aus Koliken, Bauchkrämpfen, Obstruktion, manchmal begleitet von rektaler Blutung und Erbrechen.

Sie werden durch einen Fallbericht von Brewer (11) besonders schön illustriert: "Eine 27-jährige Frau wurde in der Klinik wegen multipler Polypen des Darmes untersucht. Ihre Symptome begannen im Alter von 21 Jahren. Sie hatte einen Anfall von Schmerzen im rechten unteren abdominalen Quadranten. Eine Appendektomie wurde durchgeführt und einige Polypen entfernt. Später hatte sie wieder zahlreiche Anfälle von akuten abdominalen Schmerzen, manchmal begleitet von Erbrechen und rektaler Blutung. Eine Untersuchung in der Klinik enthüllte ungewöhnliche Pigmentierung der unteren Lippe. Das Röntgenbild zeigte Polypen im Magen, Duodenum und im ganzen Colon. Der Dünndarm wurde nicht untersucht. Eine Operation wurde vorgeschlagen und akzeptiert. Während einer Zeitspanne von ca. 2 Jahren wurde eine Kolektomie und eine Ileoproktostomie durchgeführt, und zahlreiche Polypen wurden vom Magen und Dünndarm entfernt. Während der Operation merkte man zahlreiche Polypen im Dünndarm."

Durch die Höflichkeit der Straub'schen Klinik in Hawaii bekamen wir ein Bild von den Lippen des Patienten. Keine weitere Auskünfte über Finger und Zehen. Durch einen Brief der Mutter des Patienten wurde bekannt, daß ihre zwei Söhne wegen Polypen operiert wurden und zwei andere Söhne jetzt Symptome von Magenbeschwerden zeigten.

In seiner ersten Beschreibung des Syndroms erwähnte Peutz (2) bereits alle typischen Symptome, und die neueren Beobachtungen haben seine Schlussfolgerungen nur bestätigen können.

Als besonderes Merkmal sei die Heredität des Leidens erwähnt. Es sind bis heute etwa 12 Familien beschrieben worden - Richterich 1, bei denen das Syndrom in mehr als einem Glied vorkam. Bei den meisten Stammbaumanalysen finden sich neben Probanden mit dem voll ausgebildeten Syndrom

auch solche, bei denen nur die Pigmentation oder auf Polyposis verdächtige Symptome beobachtet wurden. Da jedoch keine autoptischen Unterlagen vorliegen, ist es unmöglich, eine Polyposis bei den Vorfahren auszuschließen. Dasselbe gilt auch für die Pigmentation, die oft nur nach sorgfältigem Suchen gefunden wird und die der Laie häufig mit Sommersprossen verwechselt.

Fälle 4 - 13 (2, 3): Die Den Haager Familie war die erste, bei der dieses Syndrom beschrieben wurde. Eine ausführliche Dokumentation liegt vor. In drei Generationen hatten mindestens sieben Patienten das voll ausgebildete Syndrom, und drei weitere zeigten die typische Pigmentation. Patient 4 starb an einer für Polyposis verdächtigen Erkrankung, während bei Patient 5 nur die typische Pigmentation zu finden war. In der zweiten Generation starben drei Brüder an einem Ileus; von diesen hatten zwei autoptisch verifizierte Dickdarmkarzinome (Fall 6 - 8). Auch Patientin 9 hatte sich mehreren Operationen zu unterziehen und starb an einem Ileus, während ein Bruder (Fall 10) nur die Pigmentierung aufwies. In der dritten Generation lag bei zwei Geschwistern das volle Syndrom vor (Fälle 11 und 12) und Patient 13 starb an einem Ileus.

Fälle 14 - 17 (13, 10, 14, 3): Bei dieser Bostoner Familie liegen Angaben über vier Generationen vor. zwei Patienten hatten das volle Syndrom (Fall 16 und 17), zwei weitere die typische Pigmentation (Fall 14 und 15).

Fälle 18 - 21 (13, 3): Bei dieser Familie aus Wales lag bei Vater (Fall 18) und Tochter (Fall 20) das volle Syndrom vor, während bei einem Bruder des Vaters (Fall 19) und dessen Sohn (Fall 21) die Pigmentation vorhanden war. Patient 19 war wegen akuter Bauchschmerzen, Blut- und Mucosaabgang per rectum hospitalisiert. Bei einer Laparos-

kopie wurde ein Magenkarzinom beobachtet. Patient 21 war mit Kolikanfällen im Spital. Trotz Abgang von Blut und Mucus per rectum und typischer Pigmentation wurde die Diagnose Addisouische Krankheit gestellt.

Weitere familiär vorkommende Fälle beobachteten van Dijk (15), Jeghers (3), Freemann (16), Pool (17), Berkowitz (18), Brewer (11), Basu (19), Klostermann (6), Exinger (20) und andere.

Aus den in der Literatur vorliegenden Angaben läßt sich folgender Erbmodus des Leidens ermitteln - Richterich (1).

Für eine Dominanz spricht das Auftreten in Heterozygoten, das Befallensein aller Generationen und das Fehlen von Hinweisen auf Konsanguinität. Die Penetranz des dominanten Genes muß groß sein, findet sich das Leiden doch in einem Drittel bis zur Hälfte aller Familienmitglieder. Die Assoziation zwischen Pigmentierung und Polyposis ist schwierig zu ermitteln, scheint aber ebenfalls streng zu sein. Diese Beobachtungen lassen sich am besten durch die Annahme eines einzigen dominanten pleiotropen Genes deuten. Sicher können jedoch zwei enggekoppelte Gene nicht ausgeschlossen werden. Richterich (1). Von 40 in der Literatur erwähnten Fällen waren 26 Männer und 14 Frauen. Dieses leichte Überwiegen des männlichen Geschlechtes ist nicht signifikant, so daß nach gegenwärtig vorliegenden Angaben eine Geschlechtsdisposition unwahrscheinlich ist. Auch eine rassische Disposition ist kaum anzunehmen. Bei Kaukasiern liegen Berichte aus der Schweiz (9), aus Holland (2, 3), Oesterreich (20), England (23, 24), Portugal (25), Wales (13) und den USA (3).

Mehrere Negerfamilien sind in Amerika beschrieben worden (3, 17). Vom Vorkommen bei Indoeuropäern hat van Dijk (15) berichtet und aus Südindien (19) und Südafrika liegen Kasuistiken vor. Schließlich wurde das Syndrom bei einem in Israel lebenden Knaben türkischer Abstammung nachgewiesen (27). Die Großzahl der Patienten mit dem Syndrom war dunkelhäutig und braunaugig. Richterich (1). Bisher gibt es nur zwei Berichte, wonach das Peutz-Jeghers'sche Syndrom bei hellhäutigen und blauäugigen Patienten beobachtet wurden (3, 5). Aufgrund dieser Beobachtungen muß eine Assoziation zwischen Teint, Irisfarbe und dem Syndrom angenommen werden. Die typische Pigmentierung bei diesem Leiden wurde zuerst von Connor (28) bei Zwillingen gesehen. Er beschrieb diese als von dunkler Hautfarbe und anämisch, mit sehr kleinen Pigmentflecken auf den Lippen, vor allem der unteren sowie dem harten und weichen Gaumen, nicht jedoch auf der Zunge.

Gardner (29) berichtete multiple cutane und subcutane Läsionen, welche gleichzeitig mit multipler Polyposis des Colon und Osteome bei 6 Familienmitgliedern bei einer Gesamtzahl von 51 Personen auftrat. 44 Angehörige dieser Familie waren frei von allen 3 Abnormalitäten und ein Kind hatte außerdem nur subcutane Tumore. Die Knochentumore wurden vorwiegend in der Mandibula und Maxilla gefunden; jedoch fand man auch in anderen Teilen des Knochengerüsts solche Tumore. Es wurden 3 Typen von cutanen und subcutanen Tumoren festgestellt: Epidermoide Zysten, Fibrome und geringfügig festgestellte Mengen von Bindegewebe. Es fand sich dort eine weitverteilte Zahl von Läsionen, welche an Kopf, Rücken, Brust, Unterleib und Extremitäten auftraten. Sie waren überall sehr zahlreich. Bei einem Patienten wurden bis 26 gefunden. Von acht Familienmitgliedern ist berichtet, daß sie an Krebs des Colons und des Rectums gestorben sind. Die Diagnose wurde aufgrund

mikroskopischer Untersuchung in zwei Fällen bestätigt. Über sechs Personen konnte in Erfahrung gebracht werden, daß sie mit Osteomen behaftet waren. Gardner (29) und seine Mitarbeiter kamen zu dem Schluß, daß ein einziges defektes Gen, welches in der Vererbung dominierte, sehr wahrscheinlich als Erklärung für das Vorhandensein dieser drei abweichenden Formen angenommen werden muß.

Neulich stießen wir auf eine andere Familie, welche nach Gardners (29) Bericht unter demselben Syndrom leidend dargestellt ist. Drei Brüder wurden im Veterans Administration Hospital in Providence untersucht. Ein anderer Bruder im Nachbarnhospital. Bei den drei Brüdern stellte man multiple Polyposis des Colons, Osteomatosis und multiple Tumore in den Weichteilen fest. Alle drei Patienten hatten eine Ileostomie und eine totale Kolektomie. Die resezierten Darmteile enthüllten Adenocarcinome des Rectums, des Colons oder beider, in zwei Fällen zusätzlich der multiplen Polyposis. Der vierte Bruder, der ins Hospital eingeliefert und anderswo beobachtet wurde, hatte eine Ileostomie und totale Colectomie herbeigeführt infolge multipler Adenocarcinome des Dickdarms. Eine röntgenologische Untersuchung des Schädels zeigte zahlreiche Exostosen. Es wurden Tumore in Weichteilen gefunden.

Von Wolff (30) stammt die Beschreibung eines vor allem bezüglich der Heredität bemerkenswerten Falles: Ein 50-jähriger Mann mußte wiederholt wegen multipler histologisch benigner Polypen im Dünndarm, Dickdarm und Rectum mit Invagination eingeliefert werden. Zwei weitere Kinder wiesen Pigmentierungen im Gesicht auf, jedoch keine Polypen. Zwei weitere Kinder sind vollkommen gesund. Die Geschwister des Vaters wiesen keine Besonderheiten auf. Basu (19) berichtet über eine 25-jährige Patientin mit einer Invagination, als deren Ursache bei der Operation

fünf Polypen des Ileums gefunden wurden, deren histologische Untersuchung ein fragliches Adenocarcinom ergab. An Lippen und Wangenschleimhaut bestanden ausgedehnte Pigmentierungen. Drei Brüder dieser Patientin wiesen ebenfalls Pigmentierungen, jedoch keine Polypen auf. Tanner (31) erwähnte eine 17-jährige Patientin mit zahlreichen Polypen des Magens und Ileums und ausgedehnten Pigmentierungen an Mundschleimhaut, Unterarmen, Händen und Füßen. Kitchin (32) berichtet über eine 25-jährige Frau, die wegen Invagination bei 4 Polypen des Ileums operiert wurde und über eine 35-jährige Frau mit wiederholter Melaena und mehrmaliger Operation wegen Invagination bei 12 Polypen im Ileum und 3 in der Appendix. Kaplan und Feuchtwanger (27) erwähnen einen 16-jährigen Jungen mit Invagination eines Polypen im Dünndarm und 4 Polypen im Rectum bei ausgedehnten Pigmentierungen der Mundschleimhaut. Je ein Bericht über einen Fall mit Invagination, wobei anlässlich der Operation eine Polyposis festgestellt wurde, bei gleichzeitiger ausgeprägter Pigmentierung an Mundschleimhaut, Händen und Fußrücken, stammt von Smith (23). Brewer, Bagen und Kierland (11) teilten die Krankengeschichte einer 27-jährigen Frau mit, bei der anlässlich einer Appendektomie Polypen festgestellt wurden. Seit Jahren treten immer wieder diffuse Schmerzen im Bauch auf. Unterlippe und circumorales Hautgebiet ausgedehnt pigmentiert. Tseng und Braunstein (33) berichten über eine 21-jährige Patientin mit leichter Anämie, Pigmentierungen und wiederholten Anfällen von Schmerzen im Bauch. Nach anfänglich mehrmals negativen Röntgenbefunden wurden schließlich doch multiple Dünndarmpolypen festgestellt. Troxell (5) berichtet über einen 77-jährigen Mann mit Melaena Pigmentierungen an den Lippen und multiplen Polypen im Dünndarm. Duodenum und Rectum mit maligner Degeneration. Rankin und Laird (24) über einen 6-jährigen Knaben mit Pigmentierungen der Lippen- und Wangenschleim-

haut, der circumoralen Haut und der dorsalen Fläche der Hände und Finger. Bei dem Knaben wurde wegen andauernder Bauchschmerzen und Haematemesis und ausgedehnter Polypen des Duodenum und Jejunum eine Darmresektion durchgeführt. Der Vater des Kindes, der ebenfalls Pigmentierungen an der Unterlippe, im Gesicht und am Fuhrücken aufwies, wurde mit 31 Jahren wegen eines Ileums operiert, wobei Polypen im Colon descendens und Sigmoid festgestellt wurden. Aus der jüngsten Zeit stammt eine Mitteilung von Cronkhite und Jaenne (34) über zwei Fälle, bei denen neben besonders ausgedehnter Polyposis des Magendarmtraktes und flächenhafter Pigmentierungen des Gesichtes und der Hände, Haar- ausfall und Atrophie der Finger und Zehennägel beobachtet wurden. Die meisten Veröffentlichungen stammen von Chirurgen. Dies liegt daran, daß die Invagination die häufigste Komplikation darstellt und die Patienten deshalb wegen der akuten abdominellen Symptome in chirurgische Abteilungen eingewiesen werden. Bei unserem Patienten führte die zunehmende Anämie zur Einweisung in eine interne Abteilung. Maligne Entartungen der Polypen stellen aufgrund der bisherigen Beobachtungen keine häufige Komplikation dar. Sichere histologisch nachgewiesene Malignität der resezierten Polypen fanden sich nur bei Fällen von Jeghers (3), Peutz (2) und den zwei Fällen von Foster (15) und Troxell (5), das heißt in vier von einundvierzig Fällen oder 10 % der Beobachtungen.

Die Beobachtungen sind zu kurz, um die Frage der Häufigkeit der malignen Degeneration endgültig zu entscheiden.

Auch für Klostermann (6) spricht die Tatsache, daß neben einer Reihe scheinbar isolierter Beobachtungen auch familiäre Fälle des Syndroms beobachtet worden sind, für dominante Vererbung. Die Frage der Heredität des Leidens

wird allerdings von anderen Autoren geteilt beantwortet. Jedenfalls scheinen einige konstitutionell vererbare Komponente zu bestehen, wie einige vorher zitierte Fälle eindeutig beweisen. Allerdings findet sich nicht immer das Vorbild des Syndroms, sondern mitunter auch nur Pigmentierungen oder nur Polypen des Verdauungstraktes.

Für die Klinik und Praxis bedeutungsvoll ist das Syndrom trotz seiner Seltenheit wegen der diagnostischen Hilfe, welche die Pigmentanomalie für die Erkennung der Polyposis bietet. Sie ist ein Leitsymptom, dessen Wert besonders augenscheinlich wird, wenn man sich die Schwierigkeiten der klinischen und auch röntgenologischen Diagnostik von Dünndarmpolypen vergegenwärtigt.

Was die Komplikationen anbelangt, so ist das Peutz-Jeghers'sche Syndrom ein Leiden, das von frühester Kindheit bis ins höchste Alter immer wieder zu diesen führen kann. Wann diese Komplikationen klinisch in Erscheinung treten, ist ungewiß und läßt sich nie voraussagen. Im folgenden Fall traten Symptome zum erstenmal im Alter von 9 Monaten auf. Richterich (1).

Fall 23 (4, 35, 36): Seit dem neunten Lebensmonat litt dieses Kind unter wiederholten akuten Episoden von Bauchschmerzen, Erbrechen und Nasenbluten. Der Knabe hatte die erste Operation wegen Intussuszeption im Alter von sechs Jahren. Im sechsten, siebten und achten Lebensjahr wurden Rectalpolypen exodiert und fulguriert. Zwei Jahre später wurde ein Colonpolyp entfernt und aufgrund der typischen Pigmentation die Diagnose gestellt. 12.-jährig mußte er sich einer weiteren Operation wegen mehrerer Colonpolypen und zweier Adenome im Appendix unterziehen. Im 12. Lebensjahr wurden wiederum mehrere Polypen durch Colectomie und Ileoproktostomie entfernt. Dem letzten Be-

richt zufolge war der Knabe 16 Jahre alt. Die Familiengeschichte war negativ.

Im Gegensatz dazu traten beim folgenden Patienten die klinischen Manifestationen erst im Alter von 77 Jahren in Erscheinung.

Fall 24 (5): Ein Amerikaner norwegischer Abstammung war bei guter Gesundheit bis ins 74. Lebensjahr. Zu dieser Zeit begannen alternierende Perioden von Diarrhöe und Konstipation und etwa gleichzeitig bemerkte er eine Pigmentierung der Lippen. 77-jährig hatte er eine Blutung per rectum und wurde ins Spital eingewiesen. Infolge zahlreicher Polypen im Colon wurde eine abdominoperiale Resektion durchgeführt. Bei der Operation wurden zahlreiche Polypen im Dünndarmbereich beobachtet.

Ein duodenaler Polyp war röntgenologisch als Ulcus interpretiert worden. Einer der rectalen Polypen war maligne entartet.

Die übrigen bisher beobachteten Fälle gruppieren sich zwischen diese beiden Extreme. Bei häufigerer Diagnosestellung des Syndroms ist zu erwarten, daß mehr asymptomatische Fälle gefunden werden. Pool (17) beschreibt eine Familie, bei der ein Kind das volle Syndrom aufwies und wegen einer Intussuszeption hospitalisiert wurde. Infolge der richtigen Diagnosestellung erfolgte eine röntgenologische Untersuchung der ganzen Familie, die zur Aufdeckung eines noch asymptomatischen Dünndarmpolypen bei einem Bruder des Patienten führte. Operative Entfernung bestätigte die Diagnose. Beim Kind sind vor allem zwei Komplikationen anzuführen, bei denen ein chirurgisches Eingreifen notwendig ist: die Intussuszeption und die Blutung. Nicht selten wurde als erste Erscheinung ein von Polypen hervorgerufener Rectalprolaps beobachtet (3, 10).

Außer der oben angeführten Kasuistik (Fall 23) mag die folgende Krankengeschichte als typisch angesehen werden:

Fall 25 (3): Im Alter von 8 Monaten hatte dieser Knabe zum erstenmal eine Polypektomie infolge Rectalprolapses. Dieses Zustandsbild wiederholte sich mehrmals, und 6-jährig mußte er sich einer ersten Operation wegen Intussuszeption unterziehen, wobei zwei Polypen im Ileum entfernt wurden. In den folgenden Jahren benötigte er drei weitere Operationen wegen Intussuszeption, und im ganzen Bereich des Gastrointestinaltraktes wurden Polypen gefunden. Die Familiengeschichte war negativ, doch wies der Patient die typische Pigmentierung auf.

Die Häufigkeit von Rektalprolapsen ist nicht überraschend, entstehen diese doch durch denselben Mechanismus wie die Intussuszeption als Folge von Polypen. Alle bisher beschriebenen Fälle geben eine recht typische Anamnese, die mit Sicherheit auch retrospektiv die Diagnose auf Intussuszeption stellen läßt. Die Patienten klagen über mehrere und oft recht zahlreiche Episoden mit akutem Oberbauchschmerz, meist post cenam, gelegentlich auch frühmorgens, mit Übelkeit, Erbrechen und Blut sowie Mucusabgang per rectum. Hier und da kommt es auch zu Durchfällen, während der akuten Episode. Die Mehrzahl dieser Anfälle verschwindet spontan innerhalb von zwei Tagen. In jedem Fall wurde mindestens einmal die Diagnose anlässlich einer Operation bestätigt. Nicht selten sind auch mehrere Intussuszeptionen gleichzeitig beobachtet worden.

Die zweite für Kinder typische Komplikation ist die intestinale Blutung. Bei etwa einem Drittel der Patienten läßt sich im Stuhl okkultes Blut nachweisen. Richterich (1). Es liegen Kasuistiken über mindestens drei Fälle vor, bei denen eine chronische Blutung die Einweisung ins Hospital notwendig machte. Als typisches Beispiel

sei diese Krankengeschichte angeführt.

Fall 26 (1). Ein 13-jähriges Negermädchen wurde wegen einer Anämie und Darmblutungen eingewiesen. Bei der Aufnahme ergab die hamatologische Untersuchung folgende Werte: Hämoglobin 11 g, Hämatokrit 34 %, Erythrocyten 4,25 Millionen, Reticulocyten 9, 6 %, Sichelzelltest negativ. Vier von acht untersuchten Stühlen waren guajak-positiv. Klinisch imponierten die sehr dunkle Haut eine kleinfleckige, gestipelte Pigmentierung des harten und weichen Gaumens und Trommelschlegelfingers. Die Anamnese ergab, daß das Mädchen während der letzten drei Jahre häufig epigastrische Schmerzattacken und Pechstühle hatte. Die Familienanamnese war negativ. Röntgenologische Abklärung wies auf Polypen im Duodenum und Colon hin, die bei der Operation bestätigt wurde.

Im Intervall sind die Kinder meist beschwerdefrei, doch wird gelegentlich über chronisches Kranksein, Gewichtsverlust, Konstipation und Anämie geklagt. Wachstumsstörungen sind selten. Die Anämie ist vom hypochromen, mikrocytären Typ und wird als chronische Blutungsanämie aufgefaßt. Einzig Jeghers (3) berichtete über einen Patienten, bei dem sich eine leicht hyperchrome und makrocytäre Anämie fand. Das Sternalpunktat war unauffällig, und Tests für Sichelzellanämie wurden in zwei Fällen mit negativem Resultat durchgeführt. Selten werden auch Splenomegalie und Trommelschlegelfinger, beides wohl als Folge der chronischen Anämie, beobachtet. Die Resultate der Eisenbehandlung dieser Patienten nach Entfernung der Blutungsquelle sind durchweg gut. Belastungsversuche sind bisher noch nie durchgeführt worden.

Richterich (1). Beim Erwachsenen stehen als Komplikationen vor allem der Ileus als Folge einer Intussuszeption und die maligne Entartung mit Striktur, Ileus oder Blutung im Vordergrund. Man erhält bei der Durchsicht der Kasuistiken den Eindruck, daß die akuten Episoden im Erwachsenenalter seltener werden und daß das Auftreten von Komplikationen häufiger auf die maligne Entartung zurückzuführen ist. Carzinome können sich in allen Darmabschnitten entwickeln, sind jedoch am häufigsten im Colon. Richterich (1).

Typisch für Polyposis jeglicher Aetiologie ist das Auftreten von Carzinomen bei relativ jungen Patienten, ein Beweis, für den malignen Charakter dieser Veränderungen.

Als Beispiel für maligne Entartung im mittleren Alter mögen die folgenden Fälle dienen.

Fall 27 (16): Eine 35-jährige Frau wurde wegen Bauchkrämpfen, Diarrhöe und chronischer Anämie ins Spital eingewiesen. Anlässlich einer Laparoskopie wurden im Ileum 10 Polypen gefunden, von denen zwei maligne entartet waren.

Fall 28 (37): Ein 23-jähriger Mann, der seit früher Kindheit an intermittierenden abdominellen Krämpfen und chronischer Anämie litt, wurde in einer akuten Episode operiert. Außer Splenomegalie fanden sich 12 Polypen im Dünndarm und Colon. Pathologisch konnte eine maligne Entartung nicht ausgeschlossen werden.

Typisch für den prä malignen Charakter der Polypen ist außer der Entartung im mittleren Alter auch das multifokale Auftreten, wie das bei Fall 27 beobachtet wurde.

Fall 29 (3): Eine 22-jährige Frau wurde wegen dreimonatiger abdominaler Schmerzen operiert. Man fand eine Intussuszeption des terminalen Ileum bei Vorliegen eines Adenocarcinoms, ferner wurden bei der Operation Magenpolypen beobachtet. Zwei Jahre später wurden Polypen aus Magen und Ileum operativ entfernt. Nach weiteren zwei Monaten war ein erneutes Eingreifen nötig, und diesmal wurden auch im Colon Polypen gefunden. In mehreren weiteren Fällen traten innerhalb von ein bis zwei Jahren neue Polypen auf und erreichten in diesem Intervall eine ansehnliche Größe. Diese Beobachtungen sind wichtig, machen sie doch eine periodische Untersuchung aller Patienten notwendig.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Verlauf der Erkrankung bei jedem Patienten anders ist, daß es aber ausnahmslos, sei es in der Kindheit oder erst im Erwachsenenalter, zu den typischen Komplikationen kommt.

Differentialdiagnose. Richterich (1).

Beim Vorliegen der typischen Symptomentrias kann die Diagnose bereits aus der Anamnese und der physikalischen Untersuchung gestellt werden, so daß sich die weitere Abklärung auf den Nachweis der Ausdehnung und der Schwere des Krankheitsbildes beschränkt. Somit handelt es sich bei der Differentialdiagnose im unklaren Fall darum, ähnliche Pigmentanomalien auszuschließen sowie andererseits andere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zu eliminieren. Gelegentlich kann die Differentialdiagnostik der Pigmentierung zu Schwierigkeiten führen, da eine Reihe dermatologischer und intermedizinscher Erkrankungen (38) zu ähnlichen Veränderungen führen können. Unter Ausschluß der rein dermatologischen lokalen Erkrankungen kommen die folgenden Krankheitsgruppen differentialdiagnostisch in Betracht: neuroektodermale und neuromesenchymale Erb-leiden, Neoplasien, Endokri-

nopathien, Ernährungsstörungen und andere Magendarmkrankheiten. Bei den neuroektodermalen Entwicklungsstörungen, den Phakomatosen (Recklinghausen'sche Neurofibromatose tuberöse Sklerose, Sturge-Webersche Angiomatosis und Wilcox'sche Melanomatosis) stehen die zentralnervösen Erscheinungen im Vordergrund, so daß die Pigmentanomalie, die meist viel ausgedehnter als beim Peutz-Jeghers'schen Syndrom ist und auch eine andere Verteilung aufweist, kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet. Auch bei der Recklinghausen'schen Ostitis fibrosa disseminata und bei der polyostotischen Dysplasie von Albright (38) ist die Pigmentation diffuser. Nach Albright lassen sich diese beiden Erkrankungen aufgrund des Umrisses der Hautläsionen unterscheiden, der beim Morbus Recklinghausen glatt ist (Coast of California) und bei der polyostotischen Dysplasie unregelmäßig aufsplitternd (Coast of Maine). Neoplasien verschiedener Art, besonders Leukämien und die Lymphogranulomatose, können zu abnormen Pigmentierungen führen (40); Lokalisation und Bild dürfte aber nie demjenigen beim Peutz-Jeghers'schen Syndrom gleichkommen. Die vorwiegend bei malignen Neoplasien in Erscheinung tretende Acanthosis nigrecans zeigt in ihrer ausgebildeten Form ein völlig anderes Bild; im Frühstadium sollen die Pigmentationen denjenigen bei der Addisonschen Krankheit ähnlich sein.

Pigmentanomalien gehören zu den häufigsten klinischen Zeichen endokriner Störungen. Beim Morbus Addison liegt eine diffuse, leichte Dunkelung der ganzen Körperoberfläche vor. Fleckige Pigmentierungen finden sich auf Stirn, Gesicht, Hals, Schultern und Armen. Schließlich finden sich blauschwarze Pigmentationen auf der oralen Mucosa. Gastrointestinale Beschwerden sind häufig. Die circumorale Pigmentation und das Fehlen einer diffusen

Pigmentablagerung dürften eine Abtrennung des Peutz-Jeghers'schen Syndroms ohne weiteres ermöglichen. Auch andere Endokrinopathien der Zwischenhirn-Hypophysen-Nebennieren-Achse führen häufig zu abnormalen Pigmentationen. Etwa 50 % aller Akromegalen zeigen solche, doch bleiben die Schleimhäute frei davon. Auch bei der Cushingschen Krankheit und dem Cushingschen Syndrom sind diffuse Hautpigmentierungen nicht selten. Die während der Schwangerschaft und bei gynakologischen Endokrinopathien auftretenden Anomalien der Pigmentablagerung seien nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Dies gilt auch für die sehr seltenen Pigmentierungen bei zentralnervösen und diencephalen Erkrankungen (41). Die Bedeutung des Nebennieren-Zwischenhirn-Systems für die Ausschnittung des Pigmentierungshormones aus der Hypophyse macht die Aetiologie der Pigmentanomalien bei den erwähnten Zustandsbildern verständlich (42). Auch bei langdauernden Hyperthyreose kommt es zu einer meist diffusen Pigmentation besonders der exponierten Oberflächen.

Eine große Zahl recht verschiedenartiger Pigmentationen der Haut sowie der Schleimhäute werden bei Avitaminosen und bei Ernährungsstörungen multipler Aetiologie beobachtet. Die Beziehungen zwischen der Pigmentation beim Skorbut und derjenigen bei der Addisonschen Krankheit seien nur angedeutet. Auch die Pellagrapigmentation kann dieser ähneln. Am häufigsten finden sich aber Pigmentanomalien der Haut und der Schleimhäute, die denjenigen des Peutz-Jeghers'schen Syndroms sehr ähnlich sind, bei multiplen Ernährungsstörungen (43). Dies bringt uns schließlich zu den noch wenig verstandenen Hautläsionen und Hyperpigmentationen bei gastrointestinalen Erkrankungen. Bei der Sprue kommt es etwa in der Hälfte der Fälle zur Ausbildung kleiner Pigmentflecken auf Stirne, Wangen, Nase, Lippen und Kinn, doch sind die Mundschleim-

haupte praktisch nie betroffen. Die Läsionen werden meist auf die durch die Resorptionsstörungen verursachte Mangelernährung zurückgeführt. Auch bei der intestinalen Tuberkulose, bei Fisteln und anderen Darmkrankheiten wird hin und wieder eine Pigmentation beobachtet. Ein interessantes neues Syndrom - Polyposis, Pigmentation, Alopecia und Onychotrophie - wurde kürzlich von Cronkhite und Canada (34) in Boston beschrieben. Es handelt sich dabei um zwei Patientinnen mit einer nicht familiären generalisierten Polyposis, die verschiedene andere Ausfallerscheinungen, besonders des Ektoderms, aufwiesen, darunter eine Alopecia, trophische Störungen, Ausfall der Nägel und Auftreten zahlreicher kleinfleckiger Pigmentationen auf der ganzen Körperoberfläche. Die Autoren kommen zum Schluß, daß es sich bei diesen ektodermalen Erscheinungen um den Ausdruck einer multiplen Resorptionsstörung im Magendarmtrakt als Folge einer generalisierten Polyposis handle.

Rein dermatologische Affektionen sind meist leicht zu unterscheiden. Die Epheliden zeigen eine andersartige Verteilung, während die verschiedenen Formen des Callosa zu einer mehr flächenhaften Dunkelung der Haut führen.

Die Differentialdiagnose der gastrointestinalen Erscheinungen umfaßt alle Erkrankungen, die beim Kinde zur Intussuszeption oder Blutung, beim Erwachsenen zu Blutung und Ileus führen können.

Eine sichere Abklärung kann nur durch die Beziehung endoskopischer und röntgenologischer Methoden erfolgen. Sigmoidoskopie ist in jedem Falle unerlässlich, eine Gastroskopie jedoch nur selten angezeigt. Die röntgenologische Untersuchung des gesamten Magendarmtraktes hat mit besonderer Berücksichtigung der Methodik zur Darstel-

lung von Polyphen zu erfolgen. Es sei auch erwähnt, daß in zwei Fällen im Anschluß an eine Bariummahlzeit eine Intussuszeption auftrat. Die Zusammenfassung dieses Krankheitsbildes ist vor allem dadurch motiviert, daß heute im Zeitalter komplizierter und oft recht kostspieliger Labormethoden eine Diagnosestellung dieses Syndroms aufgrund von klinischem Wissen und exakter Beobachtung leicht möglich ist.

Beim Vorliegen der typischen Symptomentrias, Pigmentation, Polyposis, Heredität, wie vorher ausführlich beschrieben, ist die Diagnose aus der Anamnese und der physikalischen Untersuchung leicht festzustellen. Ein Beispiel aus Beobachtungen von Brewer (11): Eine junge Person konsultiert den Arzt mit den typischen Pigmentierungen auf der Haut und der Mundschleimhaut und zusätzlichen Anfällen von Bauchschmerzen, Krämpfen, Obstruktion und vielleicht auch rektalen Blutungen. Mit Sicherheit kann man in diesem Fall die Diagnose der generalisierten Polyposis intestinalis stellen.

Einige allgemeine Bemerkungen zur Behandlung des Leidens seien an dieser Stelle angebracht. Drei Gesichtspunkte müssen vor allem berücksichtigt werden: Zunächst ist eine sorgfältige Abklärung der Familienanamnese einschließlich röntgenologischer Untersuchung aller Familienmitglieder zu verlangen. Die Heredität des Leidens erfordert auch eine Aufklärung der Familie in Bezug auf die Gefahr des Auftretens in den folgenden Generationen. Das zweite Problem ist ein psychologisches. Das Peutz-Jeghers'sche Syndrom ist ein progressives Leiden und mag, da eine radikale Ausschaltung aller gefährdeten Abschnitte unmöglich ist, zu zahlreichen Operationen Anlaß geben. Es ist daher für den Arzt eine große Aufgabe, den notwendigen Optimismus mit

realistischer Zurückhaltung zu bewahren. Dies ist um so schwieriger, als bisher noch keine prognostischen Aussagen gemacht werden können. Die Patienten mit dem Peutz-Jeghers'schen Syndrom finden sich in einer noch ungünstigeren Lage als diejenigen mit der Polyposis coli. Da eine Beteiligung der übrigen Darmabschnitte zu den Seltenheiten gehört, kann bei der zweiten Krankheit eine prophylaktische Ausschaltung des Colons vorgenommen werden. Diese ist beim Peutz-Jeghers'schen Syndrom unmöglich. Hier muß sich der chirurgische Eingriff nach der Ausdehnung der Erkrankung richten und das erneute Auftreten von Schüben in anderen Darmabschnitten in Kauf genommen werden. Die einzige Regel, die sich aufstellen läßt, ist, daß eine Excision eines Polypen eine ungenügende Therapie darstellt, da an benachbarten Stellen infolge des gruppenweisen Auftretens der Polypen eine erhöhte Recidivgefahr besteht. Mancherlei operative Eingriffe wurden empfohlen, doch muß die Wahl des Eingriffs der Erfahrung und dem Geschick des Chirurgen überlassen werden.

Bei Dortenmann (44) ist über Therapie folgendes nachzulesen:

"Grundsätzlich wären therapeutisch zwei Wege gangbar:

1. Exspektatives Verhalten mit regelmäßigen Röntgenkontrollen und Entfernung der fallweise neuentstandenen Polypen durch sparsame Resektion des unmittelbar tumortragenden Darmabschnitts und
2. präventiv-operatives Vorgehen mit vorbeugender ausgiebiger Resektion der Darmabschnitte, die seither von der Polypose befallen wurden.

Der erste konservative Weg hat den Nachteil, daß sich ein noch junger Patient mit einiger Wahrscheinlichkeit immer wieder erneuten operativen Eingriffen wird unterziehen müssen, hat aber andererseits den Vorteil einer Erhaltung des größten Teils des so funktionswichtigen Dünndarms. Der zweite radikale Weg ist aussichtsreich und tragbar, wenn sich der Prozeß der Polypenbildung im einzelnen Fall an einem verhältnismäßig umschriebenen Darmabschnitt abspielt, etwa nur im Ileum oder nur im Jejunum. Ravitch sowie auch Camp und Lesser schlagen ein solches Vorgehen vor, nachdem sie es in eigenen Fällen mit Erfolg praktiziert haben. Leider kann eine vorbeugende Resektion sehr ausgedehnter Dünndarmabschnitte erhebliche, bei subtotaler Ausschneidung lebensbedrohliche Resorptionsstörungen mit sich bringen, ganz im Gegenteil zur totalen Ausschneidung des Dickdarms, wie sie bei der diffusen hereditären Dickdarmpolypose schon wegen der Gefahr der Carzinomentstehung die Methode der Wahl ist.

Unlängst wurde von Spohn und Schreier (46) zwar ein Fall von subtotaler Dünndarmentfernung veröffentlicht. Dick war bei einer ausgedehnten Mesenterialvenenthrombose gezwungen, den Dünndarm von der Plica duodenojejunalis bis zum Coecum zu resezieren, so daß nur mit Mühe eine Anastomose zwischen dem Stumpf der obersten Jajunumschlinge und dem Coecum angelegt werden konnte! Der Mann überlebte den Eingriff und wurde trotz naturgemäß erheblicher Störungen wieder arbeitsfähig. Dennoch ist das Risiko einer derart ausgedehnten Dünndarmresektion nur tragbar, wenn die Erfahrung an gleichgelagerten Fällen für eine ganz augenscheinliche Bösartigkeit der Dünndarmpolypen beim Peutz-Syndrom sprechen würde. Dies scheint jedoch nicht so zu sein, wie ja überhaupt Dünndarmcarzinome bekanntermaßen außerordentlich selten sind. Eine Beobachtung maligner Degeneration eines Dünndarmpolypen stammt von Gatersleben

(47), der aber selbst auf die außerordentliche Seltenheit eines solchen Vorkommnisses hinweist, Auch sein Fall stützt sich bei der Beurteilung der Malignität ausschließlich auf das histologische Bild. Metastasenbildung oder Einwachsen in benachbarte Organe hat er, wie auch andere Autoren, nicht beobachtet. Ravitch (14) stellt fest, daß maligne Entartung von Dünndarmpolypen zwar vorkommt, jedoch sehr ungewöhnlich ist. Merkel (48) schreibt im Kaufmannschen "Lehrbuch der spez.pathol. Anatomie" eine "krebsige Umwandlung von Darmpolypen erfolge immer nur im Dickdarm, extrem selten im Dünndarm." Stewart und Storey (35) berichten neuerdings über das Peutz-Syndrom bei einem 16-jährigen Jungen, der seit der frühen Kindheit unter Bauchkrämpfen litt und mit 6 Jahren erstmals wegen Invagination operiert wurde. Er mußte sich bisher 9 verschiedenen operativen Eingriffen wegen neuentstehender Polypen im Dünndarm und Dickdarm unterziehen, wobei sich sämtliche Geschwülste als gutartig erwiesen. Das gleiche gilt für die von Hunter und Wilson (49) veröffentlichten beiden Fälle.

Der auch fallzahlmäßig ergiebigste Beitrag zum Thema stammt aus der Mayo-Klinik, wo der Internist Bartholomew (45) zusammen mit dem Pathologen Dahlin und dem Chirurgen Waugh kürzlich alle bisher erschienenen Fälle des Schrifttums einschließlich sieben eigener - insgesamt 75 an der Zahl - zusammenstellte. Der Frage der Malignität wurde von Dahlin besonders nachgegangen, wobei sich ergab, daß bei insgesamt 14 Fällen fremden Ursprungs Kriterien der Bösartigkeit vermerkt waren. Die erwähnten Autoren selbst fanden jedoch bei keinem ihrer eigenen Präparate sichere Zeichen maligner Degeneration. Da aus dem vollständig zusammengetragenen Schrifttum keinerlei Todesfall infolge carcinomatöser Umwandlung eines Dünndarmpolypen zu entnehmen war und auch nie über eine Metastasierung berichtet wurde, kamen die Autoren nach ausgiebigem Studium

ihrer eigenen Präparate zu dem Schluß, es handle sich höchstwahrscheinlich bei den histologischen Abartigkeiten, die auch von ihnen nachzuweisen waren, und die bei den 14 fremden Fällen zu der Beurteilung "maligne" geführt hatten, nicht um die Zeichen echten bösartigen Wachstums, vielmehr lägen hier Entwicklungsanomalien im Sinne eines Hamartoms vor, charakterisiert durch eine "abnorme Anhäufung normaler Zellen an normalem Ort". Dahlin wies eigens darauf hin, daß sich bei den von ihm untersuchten Dünndarmpolypen der Peutz-Syndrom-Fälle im Gegensatz zu den üblichen Intestinalpolypen, bei denen ein Zelltyp weit überwiegt, alle drei großen Zellarten des normalen Dünndarms fanden, also Zylinderzellen, Becherzellen sowie Panethsche Zellen und daß der Stiel der Polypen von Bändern glatter Muskulatur durchflochten war. In Anbetracht der Bedeutung der Frage maligne oder nicht, haben wir unsere eigenen Präparate nochmals in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen auf die Dahlinschen Gesichtspunkte hin untersucht. Auch bei uns zeigte das Epithel den charakteristischen Aufbau der Dünndarmmucosa mit Ausdifferenzierung in gleichförmig beschaffene Zylinderepithelien und Becherzellen. Mitosen als Ausdruck gesteigerter Wachstumstendenz oder eine Zellhyperchromasie, wie sie gelegentlich als Frühzeichen einer Zellstypie an Darmpolypen beobachtet werden kann, fehlten entsprechend den Präparaten der Mayo-Klinik völlig. Andererseits fand sich bei den beiden zuerst entfernten Dünndarmpolypen ein infiltrierendes Wachstum der Drüsenschläuche in das Polypenstroma und die oberen Schichten der Muskularis bei Unterbrechung der Muscularis mucosae, so daß man diese Gebilde nach dem feingeweblichen Aufbau nicht mehr als gutartig ansprechen konnte. Auffällig bleibt bei diesen beiden Präparaten die deutliche Diskrepanz zwischen Zellbild und Verhalten der Tumore gegenüber dem umgebenden Gewebe. Man darf u. E. daraus schließen, daß trotz des histologischen suspekten

Wachstumsverhaltens dieser Neubildungen die Prognose hinsichtlich einer zu erwartenden klinischen Malignität relativ gut ist. Wir stimmen in der zurückhaltenden Beurteilung mit Dahlin überein, der trotz der in der Literatur gefundenen Fälle einer malignen Entartung von Dünndarmpolypen die Diskussion über dieses Thema so lange nicht für abgeschlossen hält, als weder Metastasierung noch Einwachsen in Nachbarorgane mit dadurch bedingtem Tod in einem derartigen Falle nachgewiesen ist. Zur Dahlinschen Auffassung, das infiltrierende Wachstum, wie es auch bei zweien unserer histologischen Präparate zu erkennen war, sei lediglich durch eine innige Vermischung mehrerer Gewebselemente - hier von Drüsenepithelschläuchen und glatter Muskulatur - nach Art eines Hamartoms vorgetäuscht, können wir aufgrund eines einzigen Falles nicht eindeutig Stellung nehmen. An dieser Stelle muß noch auf einen anderen Faktor eingegangen werden, der bis zu einem gewissen Grade ebenfalls erklären könnte, warum keine sicheren Todesfälle infolge krebsiger Umwandlung von Dünndarmpolypen beobachtet werden:

Die in dem engen Lumen des Dünndarm sich entwickelnden Geschwülste führen schon zu einem verhältnismäßig frühen Zeitpunkt zu schweren Passagestörungen, sei es in Form einer Obturation der Darmlichtung oder viel häufiger in Form einer Invagination, der klassischen Komplikation dieses Leidens. In beiden Fällen muß der Tumor operativ entfernt werden, oder der Patient geht an seinem Darmverschluß zugrunde. Die Polypen erreichten also möglicherweise gar nicht das Alter, in dem die Bereitschaft zur carcinomatösen Umwandlung zunimmt, dies umsomehr, als das Leiden ja, wie oben beschrieben, schon in den frühen Lebensdezenien seinen Höhepunkt zu erreichen pflegt. Schließlich wäre als weitere Erklärung für die fehlende Bereitschaft zur malignen Degeneration im Dünndarm noch

die Theorie von Schmieden und Westhues zu nennen, die besagt, daß der Dünndarminhalt in mechanischer und auch chemischer Hinsicht einen viel geringeren Reiz auf die Schleimhaut ausübt als der Inhalt des Dickdarmes und daß es damit in diesem Milieu ungemein viel seltener zu einer Geschwulstentstehung kommt als im Dickdarm. Analog dazu könnte man den Schluß ziehen, daß das Fehlen der erwähnten Reize bei dennoch auftretenden Polypen wenigstens deren carcinomatöse Entartung verhindert. Nach diesen Überlegungen würden wir folgendes operative Vorgehen für zweckmäßig halten:

1. Bei Notoperationen im Ileuszustand Lösung der Invagination und sparsame Resektion des betroffenen Darmabschnitts. Wenn es der Zustand des Patienten zuläßt, Revision des übrigen Darmtrakts nach weiteren Polypen. Sonst nach einiger Zeit Röntgenkontrastdarstellung.

2. Bei nachgewiesener Beteiligung mehrerer Intestinalbereiche (z. B. Jejunum, Ileum und Colon) in einer zweiten Sitzung sparsame Continuitätsresektion der einzelnen polypentragenden Abschnitte, sobald sich der Patient von seiner Invagination erholt hat.

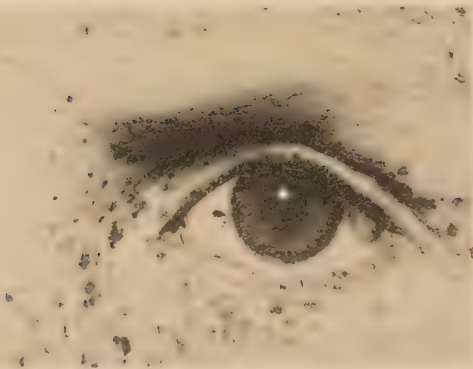
3. Bei wiederholtem Befall eines umschriebenen Darmteils und sicherer Nichtbeteiligung der übrigen Darmabschnitte ausgiebige, präventive Resektion (z. B. des Ileums oder des Jejunums) zur Vermeidung neuer Invagination.

Davon unberührt bleibt selbstverständlich die radikal-operative Einstellung gegenüber der diffusen Polypose des Dickdarms oder des Magens außerhalb des Peutz-Syndroms. Hier lehrt die Erfahrung eindeutig, daß Polypen dieser Organe - offenbar unter dem Einfluß eines Genius loci - sehr häufig entarten, wobei sich dann echte Darmcarzinome

mit allen Eigenheiten solcher entwickeln. Die Hauptgefahr ist bei beiden Leiden also eine verschiedene: Dem Träger der Dünndarmpolypen droht die Invagination, dem von der Dickdarmpolypose Betroffenen aber das Carzinom."

Die Universitäts-Hautklinik Mainz verfügt in den letzten drei Jahren über zwei interessante Fälle, die nach unserer Vorstellung dem Peutz-Jeghers'schen Syndrom zuzuordnen sind.

Fall I.: H. B. wurde am 19.1.1945 in Hessloch bei Worms geboren. Er hatte schon bei seiner Geburt kleine braune Flecken im Gesicht. Am 27. April 1956 wurde er in der HNO-Klinik Mainz wegen Polypen in der Nase beiderseits und Halsmandeln eingeliefert. Nach der Entfernung der Polypen und Mandeln wurde er in der Hautklinik wegen 'Sommersprossen und Muttermäler im Gesicht' eingewiesen. Es fiel dabei auf, daß sich unter den braunen Sommersprossen auch farbige Flecken zeigten.



Befund bei meiner eigenen Beobachtung am 14.2.1959: Der Junge ist 14 Jahre alt. Er ist gut gewachsen und hat ein vollwangiges Gesicht mit einer gesunden Hautfarbe. Diese ist übersät mit kleinen braunen Flecken. Bei näherer Betrachtung findet man allerdings verschiedene Größen und verschiedene Verteilung. So drängen sie sich über den Nasenrücken besonders dicht zusammen. Sie reichen bis in die Augenwinkeln. Auch in dem linken Auge, innerhalb der Conjunctiva befinden sich ein größerer Fleck und zwei kleinere nebeneinander, die eine dunkle Farbe haben. Im rechten Auge ebenfalls befindet sich ein kleiner Fleck, der eine hellere Farbe und ungefähr dieselbe Lokalisation wie die anderen drei Flecken des linken Auges hat. An den Schläfen bis zu dem Haaransatz findet man sie vereinzelt. Die Stirn ist ziemlich gleichmäßig bedeckt. In der unteren Gesichtshälfte treten sie vorwiegend zirkumoral an den Lippen auf. Das Lippenrot ist ebenfalls befallen und zwar die untere Lippe vor-

wiegend. Diese Flecken sind etwas feiner und kleiner. Am Kinn treten sie seltener auf und am Hals nur noch vereinzelt. Nun fallen allerdings auf der linken Gesichtshälfte zwei große Flecken besonders auf. Sie haben eine blaugrüne Färbung und die Größe ungefähr einer Linse. Sie sitzen 5 cm unter dem Auge und 0,5 cm schräg auseinander. An der rechten Schläfe sitzt ein etwas größerer Fleck in derselben Farbe. Dieser hat wie auch die beiden anderen eine kleine Vertiefung in der Mitte.

Die anderen Körperteile sind nicht befallen, nur an beiden Beinen hat er vereinzelt Flecken. Sie nehmen alle im Sommer eine dunklere Farbe an. Bei der Untersuchung der Mundschleimhaut fand ich keine Pigmentflecken. Der junge Mann klagt nicht über innere Beschwerden, außer einem öfter auftretenden Sodbrennen, besonders nach dem Genuß von Süßigkeiten! Über ein Erbrechen oder über Durchfall konnte er mir nichts berichten, aber er hat sehr oft Kopfschmerzen.

Er hat eine drei Jahre ältere Schwester. Sie hat keinerlei Pigmentierung. Die Mutter ist mit 25 Jahren gestorben. Nach mutmaßlicher Meinung hatte sie einen Tumor an der Wirbelsäule.

Diagnose: Sehr wahrscheinlich handelt es sich in diesem Fall um eine Polyposis intestinalis, die nur durch die Hautpigmentierung geäußert wird. Man kann eine spätere Entwicklung von Polypen im Magen-Darm-Traktus nicht ausschließen, da der Patient noch sehr jung ist.

Fall II.: Frau K. W. aus Mainz, 32 Jahre alt.

Auch sie macht einen gesunden Eindruck, und nur bei einer Untersuchung findet man Pigmentflecken hauptsächlich im Munde und auf dem Lippenrot lokalisiert. Sie sind von verschiedener Größe, aber alle haben fast die gleiche dunkel-braune Farbe mit einer kleinen Erhebung. Vorwiegend ist die untere Lippe befallen und die anschließende Schleimhaut bis zu dem Zahnfleisch. Die Größe wechselt zwischen Linsen- und Bohnengröße. Die obere Lippe ist weniger befallen und es sind kleinere kaum sichtbare Flecken. Auf der beiderseitigen inneren Wangenschleimhaut sind sie weit größer. Diese Schleimhautpigmentierung besteht seit der Kindheit. Da aber die Flecken der Frau sehr unangenehm waren, ließ sie sich 1950 in Graz operieren. An der unteren Lippe wurden sie alle entfernt. Leider kamen sie mit den Jahren an derselben Stelle und in der gleichen Größe wieder. 1956 wandte sie sich zur Behandlung an die Universitätsklinik in Mainz. Man versuchte zunächst mit konservativen Methoden die Flecken zu entfernen, diese jedoch nicht zum gewünschten Erfolg führten, entschloß man sich zur nochmaligen Operation. Die Flecken der unteren Lippe sind wieder entfernt und bis heute hat sich nichts Neues gebildet. Die Patientin ist sehr zufrieden, weil sie auch keine inneren Beschwerden hat. Während der Behandlung in Mainz wurde eine Probeexcision aus der Mundschleimhaut durchgeführt.

Histologischer Befund: Das excidierte Material zeigt eine völlig normale Schleimhautepidermis, die allerdings in den Basalzellagen, d. h. in den Zellen des Str basale eine intensive Melaninanreicherung aufweist. Stellenweise ist das Pigment auch in die obersten Bindegewebslagen abgestopft und findet sich dort in Melanophoren. Auffällig sind erweiterte Blutgefäße in dem lockeren Bindegewe-

webe, das keinen Anhalt einer Entzündung oder einer malignen Veränderung aufweist. Auch in der Epidermis ist kein Anhalt für eine praecanceröse oder maligne Entwicklung feststellbar.

Allgemeine Übersicht

Studiert man die Literatur und die zwei Fälle in der Hautklinik der Universität Mainz, so kann man folgende Vergleiche ziehen:

Vorwiegend in der Literatur, etwa $2/3$ der Patienten, genau wie in unserem Fall I. H. B., haben sie sommersprossenähnliche Flecken im Gesicht. Hauptsächlich befinden sie sich um die Augen, an den Nasolabialfalten, seltener dagegen auf der Nase und den Wangen. Nicht häufig läßt sich auch im Munde eine Pigmentierung der Lippenmucosa, der buccalen Mucosa, der Gingiva und besonders des Gaumens finden. In den meisten Fällen wurde die Pigmentierung von frühester Kindheit an beobachtet. Bei unseren zwei Fällen bemerkte man die Pigmentierung erst später. Die Flecken bestehen aus einer Melaninablagerung. Bei unserem Fall II. Frau K. W. hatte der histologische Befund eine Melanin-anreicherung aufgewiesen. Genau wie bei unseren beiden Fällen, berichtete Jeghers von seinen Beobachtungen bei einigen Patienten, bei denen auch eine äußere Pigmentierung ohne innere Polypen vorlag. B. hat dieselben braunen fast schwarzen Flecken, wie Klostermann von einem Patienten berichtete. Sie sind rund oder oval, zackig wie ausgefranst. Der Befall ist vornehmlich an den Grenzen vom Lippenrot zur Haut wie bei unserer Patientin Frau K. W.. Schleimhautveränderungen gehen denen der Haut voraus. Die Pigmentflecken kommen auch an den Extremitäten, besonders an den Gelenkstreckseiten vor. Unser Patient B. hat sie auch an den Beinen, aber nur vereinzelt.

Die Pigmentierung nach Hafter unterscheidet sich von Epheliden durch ihre auf Lippen und Mundschleimhaut beschränkte Lokalisation, wobei aber auch melanotische Flecken an Finger und Zehen vorkommen.

Bei unseren zwei Fällen haben wir nur die äußere Pigmentierung und nicht das Vorliegen der typischen Symptomentrias der Literatur. Deswegen war es schwieriger die Diagnose zunächst zu stellen, indessen ist die Art der Pigmentierung, d. h. der morphologische Aspekt so charakteristisch, daß die Diagnose Peutz-Jegher'sches Syndrom bereits nach dem Anblick der Pigmentierungen sicher zu stellen ist. Früher haben sich die Prognosen nicht generell so günstig eingestellt. Selbst Jeghers (3) in seiner großen Erfahrung hat nur einen Fall von der typischen Pigmentierung ohne einen Zusammenhang mit der Polyposis intestinalis gesehen.

Da aber die Krankheit im Grunde genommen gutartig ausläuft, ist auch in unseren beiden Fällen eine gute Prognose zu erwarten. Therapeutisch geht man gewöhnlich operativ vor, natürlich nur, wenn es sich um die Polyposis intestinalis handelt. Da bei unseren zwei Fällen dieses Symptom fehlt, muß man nur für eine äußere Behandlung sorgen.

Zusammenfassung

Die Beobachtung des eindrucksvollen Krankheitsschicksals eines jungen Mädchens, bei dem in verhältnismäßig kurzer Zeit insgesamt vier Dünndarminvaginationen operativ behoben werden mußten, gab Veranlassung, auf die zugrundeliegende eigenartige Erkrankung näher einzugehen, zumal im deutschen Schrifttum bisher nur wenige Fälle dieser Art beschrieben sind. Das Peutz-Syndrom ist ein Leiden des jüngeren Lebensalters mit auffälliger familiärer Häufung. Es besteht aus zwei Komponenten: Perioralen Pigmentflecken und multiplen Dünndarmpolypen. Die typische Pigmentanomalie ist stets von Geburt an vorhanden, während die Polypen meist erst im 2. oder 3. Dezennium in Erscheinung treten. Sie verursachen zunächst okkulte Darmblutungen mit ungeklärter Anämie, später Dünndarminvaginationen, die bei Nichterkennung des eigentlichen Krankheitsbildes immer wieder Notoperationen im Zustand des Darmverschlusses notwendig machen. Die Invaginationen stellen die Hauptgefahr des Leidens dar, nicht etwa die noch nicht sicher bewiesene Möglichkeit einer krebsigen Entartung der Dünndarmpolypen. Auf Grund des Leitsymptoms der perioralen Pigmentflecken rechtzeitig durchgeführte Röntgenkontrastuntersuchungen des Darmtrakts ermöglichen eine Frühentdeckung der Polypen und bewahren den Patienten vor den lebensbedrohlichen Gefahren der Darminvagination. Da die Gefahr der Malignität gering ist, genügen sparsame Resektionen der die Polypen tragenden einzelnen Darmabschnitte. Bei wiederholtem Befall des gleichen Darmteiles sollte dieser präventiv entfernt werden. Auf die Andersartigkeit der vor allem den Dickdarm befallenden diffusen Polyposis intestini wird eigens hingewiesen. Dieses Leiden gilt mit Recht als Präkanzerose und erfordert radikales chirurgisches Vorgehen.

V e r z e i c h n i s

Byrnns.

- (1) Richterlich Sonderdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift 87. Jahrgang 1957 Nr. 19 Seite 552
- (2) Peutz J.L. A. Ned. Maandschr Geneesk 10, 134 (1921)
- (3) Jeghers H. Mc. Kusick V.A. und Katz K H New Engl. J. Med. 241, 993, 1031 (1949)
- (4) Perry B.F. und Zuska J.J. US armed Forces med J. 1 773 (1950)
- (5) Troxell M. A. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 70, 488 (1954)
- (6) Klostermann G. F. Dtsch. med. Wschr. 81, 631 (1956)
- (7) Siemens H. W. Derm. Z. 53, 575 (1928)
- (8) Hutchinson J. Arch. Surg. (Lond.) 7, 290 (1896)
- (9) Hafter E. Gastroenterologio Basel 84, 341, 1955
- (10) Touraine A. Couder F. Ann. Derm. (Paris) 5, 313 (1945)
- (11) Brewer A. Barger J. A. und Kierland R.R. Proc. Mayo Clin. 29, 168 (1954)
- (12) Crippes W. H. Trans. path. Soc Lond. 33, 165 (1882)
- (13) Foster D.B.E. Brit. med. J. 1944/II 78
- (14) Ravitch M.M. Ann. Surg. 128, 238 (1948)
- (15) Van Dijk J. A. und Oudendal A.J.F. Ned T. Geneesk 69, 966 (1925)
- (16) Freemann J.T. und Tavidin T. S. New Engl. J. Med. 253, 958 (1955)
- (17) Pool R. M. und Guice C. E. Ann. Surg 141, 664 (1955)
- (18) Berkowitz S.B., Pearl M.J. und Shapiro N H. Ann. Surg 141, 129 (1955)
- (19) Basu A.K. Lancet 1952/II, 586
- (20) Exinger F. Schweiz med. Wschr. 86, 51 (1951)
- (21) Horzelowa A. und Stapinski A. Pediat.pol. 30, 565 (1955)
- (22) Roux J. Sem. Hôp. Paris 26, 2133 (1950)
- (23) Smith M. Brit.J.Surg 41, 367 (1954)
- (24) Rankin W. und Laird, A P Glasgow med. J. 35, 254 (1954)

- (25) Lima Basto E. Clin.coutemp (Lisboa) 5, 494' (1951)
- (26) Jones J.T. S. Afr. med. J. 27, 930 (1953)
- (27) Kaplan I. und Feuchtwanger M. Brit.med.J. 1953/I 659
- (28) Connor J. T. Lancet 1895/II, 1169
- (29) Gardner E.J. und Richards R.C. Amer J. hum. Genet. 5, 139 (1953)
- (30) Wolf H.H. Lancet 1952/I 446
- (31) Tanner N. C. Proc. roy Soc. Med. 44, 405 (1951)
- (32) Kitchin A. P. Brit. med. J. 1953/I 659
- (33) Tseng H.L. und Fraunstein L. Gastroenterology 27, 426 (1954)
- (34) Cronkhite L. W. Jeanne und Canada W. J. New Engl. J. Med. 252 1011 (1955)
- (35) Stewart J. H. und Storey C. F. Gastroenterology 29, 103 (1955)
- (36) Sherman L. F. und Tenner R.J. Minn.Med. 35, 1131 (1952)
- (37) Kleitsch W. P. Korn, R.J. und Saichek H.B. Arch.Surg. (Chicago) 70, 393 (1955)
- (38) Jeghers H. New Engl. J. Med. 231, 88, 122 (1944)
- (39) Albright F. und Reifenstein E.C. The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Williams & Wilkins Baltimore 1948
- (40) Gurth H. O. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 71, 95 (1955)
- (41) Derbes V.J. Fleming G. und Becker S.W. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 72, 13 (1955)
- (42) Lerner A.B. Shizumr K und Bunding L.J. clin.Endocr. 14, 1463 (1954)
- (43) Zubiran S. und Gomez-Mont F. Vitam.and Horm. 11, 97 (1953)
- (44) Dr.S. Dortenmann, Medizinische Nr. 49: 1992 - 1999 (1958)
- (45) Bartholomew L. G. Dahlin D.G und Waugh J.M. Proc. Staff Meet.Mayo Clinic 32, 675 - 680 (1957)
- (46) Spohn K. und Schreier K. Klin.Wschr. 36, 468-479 (1958)
- (47) Gatersleben H.* D.Zschr.f. Chir. 245, 628 - 640
- (48) Merkel H. in Kauffmann E. "Lehrb.d.spez.path.Anat." De Gruyter, Berlin 1956
- (49) Hunter W.R. und Wilson W. A. Brit.J.Surg. 40, 521-525 (1953) ref Z. Org.Chir. 133 (1954)
- (50) Schmieden V. und Westhues H. D.Zschr.f.Chir. 202, 1-124 (1927)

Lebenslauf

Ich Nicolas Lastovides wurde am 25.5.1924 in Saloniki/Griechenland als Sohn des Dr. med. Paul Lastovides und seiner Ehefrau Olga, geb. Fosteri, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Saloniki habe ich nach 6 Jahren das Realgymnasium in Saloniki mit der Reifeprüfung verlassen. Ich habe 5 Jahre Militärdienst für die Nationalarmee Griechenlands geleistet und war dann 2 Jahre als Beamter bei der Griechischen Bahn tätig.

Der Weg meines Studiums ist folgender: WS 1951 in Paris, SS 1952 bis WS 1954 in Heidelberg, SS 1954 bis einschließlich WS 1957 in Mainz. Am 31. Oktober 1957 legte ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Mainz ab.

Im Januar und Februar 1958 war ich als Assistent an der chirurgischen Klinik in Saloniki tätig. Von März bis einschließlich November 1958 praktizierte ich an der amerikanischen Militärpoliklinik in Mainz-Gonsenheim.

Schon gegen Ende des Studiums und besonders seit nun einem Jahre beschäftigte ich mich mit dem Thema dieser Arbeit: Polyposis intestinalis - Das Peutz-Jeghers'sche Syndrom - .

Ich möchte meinen Dank aussprechen Herrn Dozent Oberarzt Dr. Braun Falco für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung, die er mir während dieser Arbeit angedeihen ließ.

Ebenfalls möchte ich danken Herrn Dr. Thässler sowie Allen, die mir mit ihrem Rat zur Seite standen.

